

Maisons-Alfort, le 25 mai 2004

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi d'un complément alimentaire contenant un extrait de thé vert riche en gallate d'épigallocatechol

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Par courrier reçu le 23 février 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 20 février 2004 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation de l'emploi d'un complément alimentaire contenant un extrait de thé vert riche en gallate d'épigallocatechol.

La demande concerne une alerte communautaire (2004/083) sur un complément alimentaire à base de thé vert (*Camellia sinensis*), émise en février 2004 suite à un cas d'hépatotoxicité possiblement lié à l'ingestion du complément alimentaire. Ce complément alimentaire a fait l'objet d'une vigilance particulière du fait de certaines similitudes entre, d'une part sa composition et les effets indésirables observés, et d'autre part la composition et les effets indésirables observés suite à la consommation d'un médicament à base de thé vert (*Camellia sinensis*) (extrait hydro-alcoolique fort de feuilles), ayant fait l'objet d'une décision de suspension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Afssaps en avril 2003. Les éléments fournis pour l'évaluation sont un dossier justificatif du pétitionnaire, constitué en grande partie par comparaison au médicament à base de plante, et les éléments de l'alerte communautaire. Considérant l'existence possible d'effets indésirables graves pour les consommateurs, il a été demandé au Comité d'évaluer, dans un délai court, au regard des éléments transmis, et en relation avec l'Afssaps, le risque pour la population de la consommation du complément alimentaire.

Le complément alimentaire se présente sous la forme d'une poudre soluble dans l'eau constituée de café soluble en poudre (50 %), de fructose (49,5 %), d'un extrait de thé vert (0,05 %) riche en gallate d'épigallocatechol, et de chlorure de chrome (0,001 %). Ce produit est proposé sous deux présentations (sachets de 4 grammes et pot de 300 g), la posologie journalière est de 4 g par prise (2 cuillères à café ou un sachet dans une tasse), 2 à 3 fois par jour.

Considérant les aspects relatifs aux effets indésirables associés à la consommation du médicament à base de plante ayant fait l'objet d'une suspension d'AMM en avril 2003 :

Depuis 1999, 13 cas d'atteinte hépatique, dont 4 graves, ont été recensés chez des patients recevant ce médicament à base de thé vert. Neuf cas ont été notifiés en France et 4 en Espagne. Ces atteintes hépatiques rares (1 cas pour 100 000 boîtes) sont apparues en moyenne 50 jours après le début du traitement et, dans la majorité des cas, ont évolué favorablement à l'arrêt du traitement. Cependant, un cas pour lequel la responsabilité du médicament ne peut pas être exclue a nécessité une transplantation hépatique.

Un bilan des données relatives à ce médicament amène à 3 hypothèses quant à l'origine de l'hépatotoxicité observée :

- soit une toxicité propre au thé vert, révélée par les extraits alcooliques de titre fort, voire avec leur poudre, plus riches en catéchols (dont gallate du (-) épigallocatechol (GEGC)) que l'extrait aqueux (infusion). Dans ce cas, la toxicité ne peut en aucun cas être rapportée aux seuls catéchols qui sont avant tout des traceurs : cette toxicité méconnue du thé vert lors de sa consommation sous sa forme traditionnelle (infusion), pourrait aussi provenir d'autres constituants mal extraits par l'eau mais extraits par l'alcool ;
- soit une toxicité liée à l'homogénéité et la qualité des lots (bouton ou feuille, origine géographique, conditions climatiques, conditions de traitement de matière première,

- contaminations, ...) conduisant à des extraits hydro-alcooliques de composition différente ;
- soit une toxicité liée à l'intervention dans le temps de plusieurs sous-traitants différents, et donc peut être de procédés de préparation de l'extrait différents d'un sous-traitant à l'autre.

Par ailleurs, l'absence de résultats d'études de toxicité sur l'animal au jour de l'évaluation par le Comité, contribue à maintenir un doute quant à l'imputabilité des catéchols dans les cas d'hépatotoxicité observés.

Considérant les aspects relatifs aux éventuels effets indésirables associés à la consommation de thé vert :

L'usage traditionnel du thé vert (infusion) revient à consommer les composants qui passent avec facilité dans l'eau. Il n'existe pas dans la littérature de description d'effets indésirables chez l'Homme pouvant être mis en relation avec ce mode de consommation. Les seuls effets indésirables chez l'Homme décrits dans la littérature sont les cas particuliers de la consommation de l'extrait spécifique du médicament à base de thé vert ayant fait l'objet d'une suspension par l'Afssaps en avril 2003.

Considérant les aspects relatifs à la sécurité de consommation du complément alimentaire :

Le circuit de fabrication du complément alimentaire est décrit.

Le procédé de fabrication du complément alimentaire inclut un enrichissement important en dérivés solubles dans l'alcool, et notamment en catéchols.

Il paraît ainsi évident que la composition de l'extrait obtenu est différente de celle de l'extrait traditionnellement consommé (infusion).

Les données sur la composition de l'extrait final sont succinctes. En dehors de la teneur en GEGC, le profil précis de l'extrait final est inconnu.

Les contaminants classiques ont été recherchés et des bulletins d'analyse fournis, les résultats sont conformes aux normes.

Les éléments fournis ne permettent pas de conclure quant à la mise en place d'une procédure de standardisation du procédé d'extraction qui garantirait que les lots successifs mis à la vente sont de qualité constante.

Le cas unique décrit par le système de pharmacovigilance concerne une femme de 61 ans ayant présenté un tableau clinique associant une cholestase ictérique avec des γ -glutamyl transférases à 3,5 N, des phosphatases alcalines normales, une bilirubine totale à 660 mg/l, à une cytolysse hépatique avec des alanine-amino transférases à 99N et des aspartate amino transférases à 42N. Ce bilan a été réversible et s'est normalisé en 2 mois. Le sujet avait consommé le complément alimentaire à raison de 8 à 12 g/j, en auto-médication, pendant les 3 semaines ayant précédé l'apparition de l'hépatotoxicité. Un autre épisode hépatique avait été noté chez cette patiente en 1997, après consommation pendant 15 jours d'un autre médicament à base de thé vert (extrait hydro-alcoolique faible), contenant notamment un extrait de thé vert. L'imputabilité du complément alimentaire, voire de certains extraits de thé vert, dans les troubles hépatiques observés chez cette patiente, est donc possible mais incertaine.

Considérant les aspects relatifs à la comparaison entre le médicament à base de thé vert, le complément alimentaire à base de thé vert, et la préparation traditionnelle de thé vert (infusion) :

Il convient de souligner que le médicament à base de thé vert est un extrait hydro-alcoolique fort, tandis que le complément alimentaire est un extrait aqueux enrichi plus faiblement en composés solubles dans l'alcool. Les catéchines passent de 15 à 30 fois mieux dans l'alcool que dans l'eau, les composants dominants étant le gallate du (-) épigallocatechol (GEGC) et le gallate d'épicatéchol (GEC).

Malgré l'absence de données quantitatives sur le procédé de purification, les comparaisons suivantes peuvent être faites :

- une tasse d'infusion de thé vert préparée avec 3 g de feuilles de thé, apporte au plus 14 mg de catéchols ;
- un sachet du complément alimentaire apporte 13,2 mg de catéchols et la cure journalière conseillée apporte 39,5mg de catéchols dont 22,5 mg de GEGC ;
- le médicament à base de thé vert, à la posologie journalière indiquée, apportait 375 mg de catéchols.

En conséquence, la cure journalière proposée pour le complément alimentaire apporte autant de catéchols que 3 tasses d'infusion de thé vert et $1/10^{\text{ème}}$ de la dose de catéchols apportés par le médicament.

L'Afssa estime que l'analyse des risques menée au regard des cas d'hépatotoxicité observés à la suite de la consommation du médicament à base de thé vert ayant fait l'objet d'une suspension par l'Afssaps en avril 2003 montre que le complément alimentaire à base de thé vert (*Camellia sinensis*) évalué n'est pas strictement comparable à ce médicament. En particulier, les teneurs en catéchol dans le complément alimentaire sont faibles par rapport à celles du médicament. L'Afssa estime également que l'imputabilité du complément alimentaire dans les troubles hépatiques observés dans le cas de pharmacovigilance décrit est possible mais incertaine.

En conséquence, l'Afssa estime que le complément alimentaire ne présente probablement pas de risques pour le consommateur au regard de sa teneur en catéchols par rapport aux infusions de thé habituellement consommées et à la teneur dans le médicament incriminé.

En revanche l'Afssa estime, en conformité avec les préconisations de son rapport relatif à l'évaluation des denrées alimentaires à base de plantes, que d'autres risques potentiels ne peuvent pas être écartés en se fondant sur les données actuellement disponibles car :

- la nature (composants) et la qualité de l'extrait de thé vert du complément alimentaire, de l'extrait aqueux et de sa matière première ne sont pas connus : il faudrait établir les teneurs en polyphénols (polyphénols totaux et catéchols) dans la matière première, l'extrait aqueux et l'extrait purifié mais aussi établir le facteur de concentration du procédé pour d'autres constituants extraits et également concentrés, en mentionnant les 2 rapports massiques suivants : extrait aqueux/thé vert et extrait purifié/extrait aqueux ;
- le procédé mis en œuvre n'est pas connu et ne conduit pas à un extrait traditionnellement consommé, il doit être précisé ;
- les bulletins d'analyse des contaminants sont trop succincts.

En effet, tous ces éléments pourraient permettre de mettre en évidence des composés chimiques non identifiés à ce jour responsables d'une éventuelle toxicité du produit.

Martin HIRSCH